

EFFICACITÉ DU RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE STILL DE L'ADULTE DANS SA FORME CHRONIQUE DESTRUCTRICE : À PROPOS D'UN CAS

SUCCESSFUL TREATMENT OF CHRONIC DESTRUCTIVE ADULT ONSET STILL'S DISEASE WITH RITUXIMAB : CASE REPORT

A.Tebaibia, F. Benmediouni, M. A . Boudjella, M. Lahcene, D. Boutarene, N. Oumnia
Service de médecine interne, Hopital de Kouba, Alger, Algérie

Résumé

Introduction : la maladie de Still de l'adulte (MSA) est un rhumatisme inflammatoire rare. Son traitement, en 2ème intention n'est pas codifié. Le rituximab était très rarement utilisé dans la forme chronique destructrice.

Résultat/Observation : homme de 35 ans atteint d'une MSA diagnostiquée il y a 12 ans, traité par corticoïdes seuls, associés deux ans après au méthotrexate permettant une rémission de cinq ans. Il arrêta le traitement, vu son désir de procréer, entraînant une rechute. Sous AINS (automédication) la maladie restait active. Trois ans après, l'introduction de la salazopyrine occasionna un syndrome d'activation macrophagique traité efficacement par corticoïdes. Le méthotrexate étant toujours refusé, le rituximab fut instauré permettant le sevrage cortisonique, l'induction de la rémission et son maintien pendant deux ans.

Conclusion : le rituximab pourrait être une bonne alternative au méthotrexate, dans les cas de MSA réfractaire ou en cas de contre indication de ce dernier.

Mots clés : maladie de Still de l'adulte, rituximab, syndrome d'activation

Summary

Introduction : adult-onset still's disease (AoSD) is a rare systemic inflammatory disorder. Its second line treatment is not yet codified. Rituximab was seldom used in its chronic presentation.

Result/Case report : 35 years old man, affected with AoSD which was diagnosed 12 years ago. He was first treated by corticosteroids, associated to Methotrexate (MTX) two years later, allowing 5 years of remission. The patient has voluntarily stopped treatment, given his desire to procreate, resulting relapse of disease. With NSAIDs (self-medication), the disease remained active. Three years later, Salazopyrin was proposed, resulting hemophagocytic syndrom well controlled by corticosteroids. The MTX still being refused, Rituximab has been applied with good tolerance, allowing steroid withdrawal. After a follow up period of two years, the patient has remained in remission

Conclusion : rituximab may be considered as an alternative treatment to MTX in some refractory AoSD cases or contraindication.

Keys word : adult-onset still's disease, rituximab, hemophagocytic syndrome

INTRODUCTION :

La maladie de Still de l'adulte (MSA) est un rhumatisme inflammatoire rare, de cause inconnue [1]. Il se caractérise par l'association de signes évocateurs tels qu'une fièvre supérieure à 39°C, une éruption cutanée lors des pics de fièvre, arthralgies ou arthrites des grosses et des petites articulations ainsi qu'une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophiles [1]. Sa

pathogénie reste largement inconnue. Il a été suggéré qu'une infection virale peut déclencher l'expression de cette maladie en présence d'une prédisposition génétique [2]. De plus, une dysrégulation immunitaire favorisant les lymphocytes Th1 au cours d'une réponse Th2 a été impliquée. En effet, les cytokines de type Th1 tels le TNF alpha, l'interleukine IL-6, IL-8 et IL-18 ont été présents à un taux sérique très élevé chez des patients non traités [3].

La prise de conscience croissante du rôle pathogène de ces cytokines a conduit à l'utilisation de nouveaux médicaments anti cytokines dans le traitement des cas réfractaires aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs. Ces dernières années, l'anti TNF alpha, anti IL-6 et anti IL-1 ont été utilisés avec succès dans le traitement des cas résistants [4]. L'anti CD20 Rituximab (RTX) a été très rarement utilisé.

OBSERVATION :

Nous rapportons l'observation d'un patient de 35 ans, atteint d'une MSA dont le diagnostic était retenu il y a 12 ans (l'an 2000). A cet époque, le tableau comprenait : fièvre prolongée supérieure à 39°C, arthrite bilatérale et symétrique du genou et de la cheville, éruption cutanée maculo-papuleuse et urticarienne lors des accès fébriles, hyperleucocytose 13000/mm³, Hb :13g/l, plaquettes : 200.000/mm³, VS 110 mm, CRP 96 mg/l et un bilan d'auto-immunité (AAN, Ac anti DNA, Ac anti SM, Ac anti SSA, Ac anti SSB, Ac anti CCP2) négatif.

La présence de foyers infectieux, de néoplasies ou d'une autre maladie systémique était exclue. Ainsi le diagnostic de MSA était retenu sur la présence de 4 critères majeurs et 1 critère mineur de la classification de Yamagushi [5]. Le patient était traité initialement par des corticoïdes (CTC), à raison de 1mg/kg/j pendant une durée de 2 ans, entraînant une rémission de la maladie au prix d'une cortico dépendance. Le méthothrexate (MTX) était introduit en 2002 permettant la dégression progressive des CTC jusqu'à leur arrêt, et le maintien de la rémission pendant 5 ans. En 2007, vu son désir de procréer, il arrêta volontairement le MTX, responsable d'une rechute de sa maladie l'obligeant à s'automédiquer par AINS seuls.

Ces derniers permettaient la maîtrise de la douleur sans pour autant agir sur l'activité de la maladie. En effet, on notait sur une période de 3 ans, une diffusion de l'inflammation à toutes les articulations, un début de déformation (coup de vent cubital), des érosions épiphysaires et un pincement des inter phalangiennes distales des 2 mains. En 2010, 36 heures après la prise d'une 1ère dose de 1g de salazopyrine, un syndrome d'activation macrophagique (SAM) survenait.

Le tableau comprenait une altération fébrile de l'état général, confusion mentale, micro adénopathies généralisées, purpura aux membres inférieurs, ecchymoses généralisées, gingivorragie, hématurie, VS : 131mm, CRP : 24mg/l, plaquettes : 33000/mm³, Hb=11g/dl, VGM : 83, GB : 1600/mm³, médullogramme : normal, ASAT :120 UI, ALAT : 60 UI, BT : 40 mg/l, BD : 25 mg/l, gamma GT 3 X la normale, LDH 5 X la normale, TG : 04 g/l, EPP : gammaglobuline : 22 g/l, albumine : 26g/l, ferritinémie : 1500 ug/l, fibrinogénémie : 1.6 g/l. Cet incident imposait l'arrêt de ce traitement et la mise du patient sous CTC à raison de 2mg/kg/j. Après 2 mois d'évolution, le SAM disparaissait et la MSA était en rémission totale conduisant à la dégression des CTC. Un traitement de fond s'imposait. Le MTX étant toujours refusé par le patient, les anti-TNF étant non disponibles, l'anti CD20 anti corps monoclonal (rituximab) était la seule option thérapeutique.

L'administration du RTX en janvier 2011, à raison de 1000mg en IV à J0, J15, 6, 12 et à 18 mois permettait à 6 mois le maintien de la rémission clinico biologique, une stabilité radiologique et un sevrage cortisonique. Cet état était maintenu à 12 et 18 mois. Une bonne tolérance du RTX était notée à court et à moyen termes.

DISCUSSION :

La MSA est une affection rare du sujet jeune âgé de 16 à 35 ans [1]. La forme chronique destructrice représente près de 35% des cas [1]. En 1ère intention, le traitement est bien codifié. Il repose sur l'utilisation de corticoïdes et/ou du MTX [6]. Par contre en 2e intention, il reste non codifié : anti TNF, Anti IL1, ou anti CD20 ? [1]. En effet, très peu de données sont disponibles dans la littérature.

A notre connaissance, 3 cas seulement ont été rapportés à ce jour concernant l'utilisation du RTX dans la MSA [7, 8]. Dans ces derniers, le RTX a été utilisé chez des patients après échecs au MTX et aux anti-TNF. Ainsi, il a permis une induction de la rémission et une réduction des corticoïdes de 50mg à 5mg/j. Au long cours, le maintien de cette rémission était assuré par le MTX dans deux cas [7, 8] et la ciclosporine dans le 3ème cas [7].

Dans ces 3 cas, le traitement a été bien toléré.

Aucun effet secondaire n'a été noté à moyen et à long terme, notamment les infections [7,8]. Concernant notre patient, il s'agit du 1^{er} cas traité par RTX en 1^{ère} intention après le MTX.

Ce choix a été justifié par la présence d'une contre indication relative au MTX, au « désir de procréer » et la non disponibilité des anti-TNF. Dans cette forme chronique destructrice, le RTX a permis, en plus du sevrage cortisonique, l'obtention d'une rémission soutenue. Chez notre patient la survenue du SAM est probablement induite par la prise de salazopyrine. En effet de rares cas ont été publiés rapportant la survenue d'un SAM après prise de salazopyrine chez des enfants atteints d'une arthrite chronique juvénile [9].

CONCLUSION :

le présent cas suggère que le RTX pourrait être une bonne alternative thérapeutique de la forme chronique destructrice de la MSA en cas de non-réponse ou de contre indication au MTX. D'autres études plus larges sont nécessaires pour évaluer de façon plus précise l'efficacité et la tolérance du RTX dans cette indication.



Destruction des interphalangiennes distales avec soudure métacarpienne

Bibliographie.

1. FAUTREL B : Adult-onset Still disease. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2008 22 (5): 773-92
2. EFTHIMIOU P, FLAVELL RA, FURLAN A et al : Autoinflammatory syndrome and infections: pathogenetic and clinical implications. Clin Exp Rheumatol 2008 26 (Suppl. 48): S53-61.
3. KONTZIAS A, EFTHIMIOU P: Adult-onset Still's disease: pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances. Drugs 2008 68: 319-37.
4. LEQUERRÈ T, QUARTIER P, ROSELLINI D et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. Ann Rheum Dis 2008 67: 302-8.
5. Fautrel B : Maladie de Still de l'adulte. EMC Appareil locomoteur 2006 14 : 224-A-10
6. RIBI C : Rev Med Suisse 2008 4 : 1039-44.
7. AHMADI-SIMAB K, LAMPRECHT P, JANKOWIAK C, GROSS WL: Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab. Ann Rheum Dis 2006 65: 1117-8.
8. BARTOLONI E, ALUNNO A, LUCCIOLI F, SANTOBONI G, GERLI R : Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with anti-CD20 monoclonal antibody. Clin. Exp. Rheumatol. 2009 Sep-Oct; 27 (5) : 888-9.